Faculté de médecine d'Alger

Module de génétique

Dr Boudiaf Benaferi R.

LES MUTATIONS

I / DEFINITION :

Les mutations sont des altérations des séquences habituelles de l'ADN d'un organisme.
Elles sont soit naturelles suite à des erreurs dans la réplication ou lors des divisions, soit induite par des agents mutagènes physiques ou chimiques.
Les conséquences sont variables selon que le produit du gène soit affecté ou non.
Les mutations survenant sur les séquences non codantes n'ont, en général, pas de répercussions sur le fonctionnement de l'organisme (Source de polymorphisme génétique).
Celles qui touchent les séquences codantes sont à l'origine de maladies génétiques héréditaires et des cancers.

Les mutations qui touchent les cellules germinales sont transmises à la descendance.

II/ LES AGENTS MUTAGENES :

Les causes des mutations se répartissent en 4 grandes catégories:

• Les substances chimiques :
Elle son très diverse on peut citer les agents alkylants(éthylméthane et sulfotane), les agents désaminant (acide nitreux et bisulfite) et les analogues des nucléotides (5-bromouracile, 2 amino purine, les acridines, l'aflotixine B1).
• La chaleur.
• Les rayons ultra violets.
• Les radiations ionisantes : rayons X, rayons γ,….. exp :les leucémies ou stérilité fréquentes chez les radiologues.

III/ DIFFERENTS TYPES DE MUTATIONS :

Les mutations sont divisées en 2 grandes catégories :
• Les mutations microlésionnelles : soit ponctuelles ou instables.
• Les mutations macrolésionnelles ou de plus grande ampleur : Concerne tout un fragment chromosomique et qui contient plusieurs gènes.(voir cours anomalies du caryotypes).

III.A. Les mutations ponctuelles :

Ces mutations se regroupent en plusieurs catégories qui différent par les conséquences sur la protéine codée par le gène muté.

1- Mutation « faux-sens »

Mettent en jeu l'altération d'une unique base ce qui modifie le codon de telle sorte que l'acide aminé soit lui aussi modifié donc modification de la protéine qui en résulte.
De telles mutations ont généralement lieu dans l'une des deux premières bases du codon.

Ce type de mutation peut provoquer une maladie si la fonction de la protéine est altérée.

2- Mutation « non-sens » (stop) :

ce sont des mutations ponctuelles qui changent le codon d'un acide aminé en un codon stop. Cette mutation provoque l'arrêt prématuré de la traduction et il en résulte une protéine plus courte.
Ce type de mutation est souvent la cause de maladie car dans tous les cas, la fonction de la protéine est altérée.

3-Mutation FRAMESHIFT (déphasage du cadre de lecture) :

Elles sont dues à l'insertion de bases surnuméraires ou à la délétion de bases existantes dans la séquence d'ADN d'un gène. Ces mutations ont toujours un effet sérieux sur la protéine codée car il y a changement de plusieurs acides aminés.

4-Mutation silencieuse :

Certaines mutations peuvent se produire au niveau de la 3ème base d'un codon et en raison de la dégénérescence du code génétique, n'avoir aucune conséquence sur les acides aminés codés.
Les mutations silencieuses n'ont pas d'effet sur la protéine.
Elles tendent à s'accumuler dans l'ADN des organismes sous forme de polymorphisme. Elles contribuent de ce fait à la variabilité des séquences d'ADN des différents individus d'une même espèce.

De même pour les mutations qui se produisent dans certaines régions non codantes.

5- Mutation modulant l'expression d'un gène :

Ces mutation touchent les régions régulatrice du gène exp : promoteur, codon d'initiation, site de poly adénylation ou bien les gènes codants pour les facteurs de transcription ou de traduction.

A cause de ces mutations, le gène peut devenir incapable de synthétiser le produit du gène ou la synthèse devient insuffisante.

Remarque :
Les mutation ponctuelles impliquant le remplacement d'une base purique par une base pyrimidique ou l'inverse sont appelées TRANSVERSION. Les remplacements mettant en jeu deux bases puriques ou 2 bases pyrimidiques sont appelées TRANSITION.
Transition ou transversion représentent la substitution(remplacement d'une base par une autre).

III.B. Les mutations instables :

Les séquences instables sont formées par la répétition successive et homogène d'un motif de quelque nucléotide exemple: (TG)n ou (CAG)n.
Dans la population générale le nombre de répétition observé est variable mais relativement stable et ne dépasse pas un certain niveau.

L'instabilité naît de la longueur de la répétition homogène de la même séquence ;les séquences les plus longues sont les plus instables.

Les maladies qui ont résultent sont le plus souvent des maladies neuromusculaires.

Les séquences instables peuvent être situées dans la région traduite d'un gène, exemple : La chorée de Huntington. Dans un intron exp : Ataxie de Friedreich. Ou dans les régions flanquantes exp :au debut du gène dans le syndrome X fragile ou a la fin d'un gène exp : Myotonie steinert.

IV/ MUTATIONS ET MALADIES :

Chez les organismes supérieurs (Homme) ; les mutations de l'ADN provoquent des maladies génétiques diverses, exemple: La Mucoviscidose, La Drépanocytose et l'Hémophilie.
Les mutations provoquent aussi le cancer.

Les maladies génétiques sont dites héréditaire quand elles sont portées par les cellules germinales qui transmettent les tares à la descendance.
Les mutations sont aussi responsablent d'avortement car certaines mutations appelées LETALES produisent des embryons non viable.
Les mutations associées au cancer touche généralement les gènes qui régulent le cycle cellulaire, comme les facteurs de croissances, les proto-oncogène, les gènes suppresseurs de tumeur ou les gènes de l'apoptose.

V/ MUTATION CHEZ LES PROCARYOTES :

ces organismes peuvent présenter des mutations diverse. On décrie ainsi plusieurs mutants :

- Les mutants auxotrophes :
La mutation provoque l'incapacité de synthèse d'un produit nécessaire à la survie. Si le microorganisme est cultivé il est nécessaire d'ajouter au milieu de culture la substance que le microorganisme ne peut pas produire.

- Les mutants thermosensibles :
Le microorganisme ne peut survivre et se multiplier qu''à une température bien précise.

- Les mutants résistants aux antibiotiques :
Une bactérie qui etait au départ sensible à un antibiotique donné, devient apte à survivre et se multiplier dans un milieu de culture qui contient cet antibiotique. Ceci est dû le plus souvent à une mutation d'un gène codant pour une protéine qui est une cible pour l'antibiotique.

-Les mutants de régulation :
Les bactéries mutées perdent la capacité à réguler l'expression d'un gène ou d'un operon. exp : E-Coli qui exprime les gènes nécessaires pour le catabolisme du lactose même lorsque il n'y a pas de lactose dans le milieu.

VI / TAUX DE MUTATION

Les mutation spontanées sont des événements rares à cause de la grande précision du processus de réplication de l'ADN et des systèmes de réparation. Le taux de mutation spontanée chez les bactéries et de l'ordre de 10^{-10} pour un gène donné avec une seule bactérie mutante pour 10^{6} cellules.
Pour un organisme donné, le taux de mutation est caractéristique de chaque gène.
Il faut savoir qu'un gène muté peut retrouver sa structure d'origine par le phénomène appelé MUTATION REVERSE. Ce type de mutation est spontané et très rare.